PROF. CARLO CENI

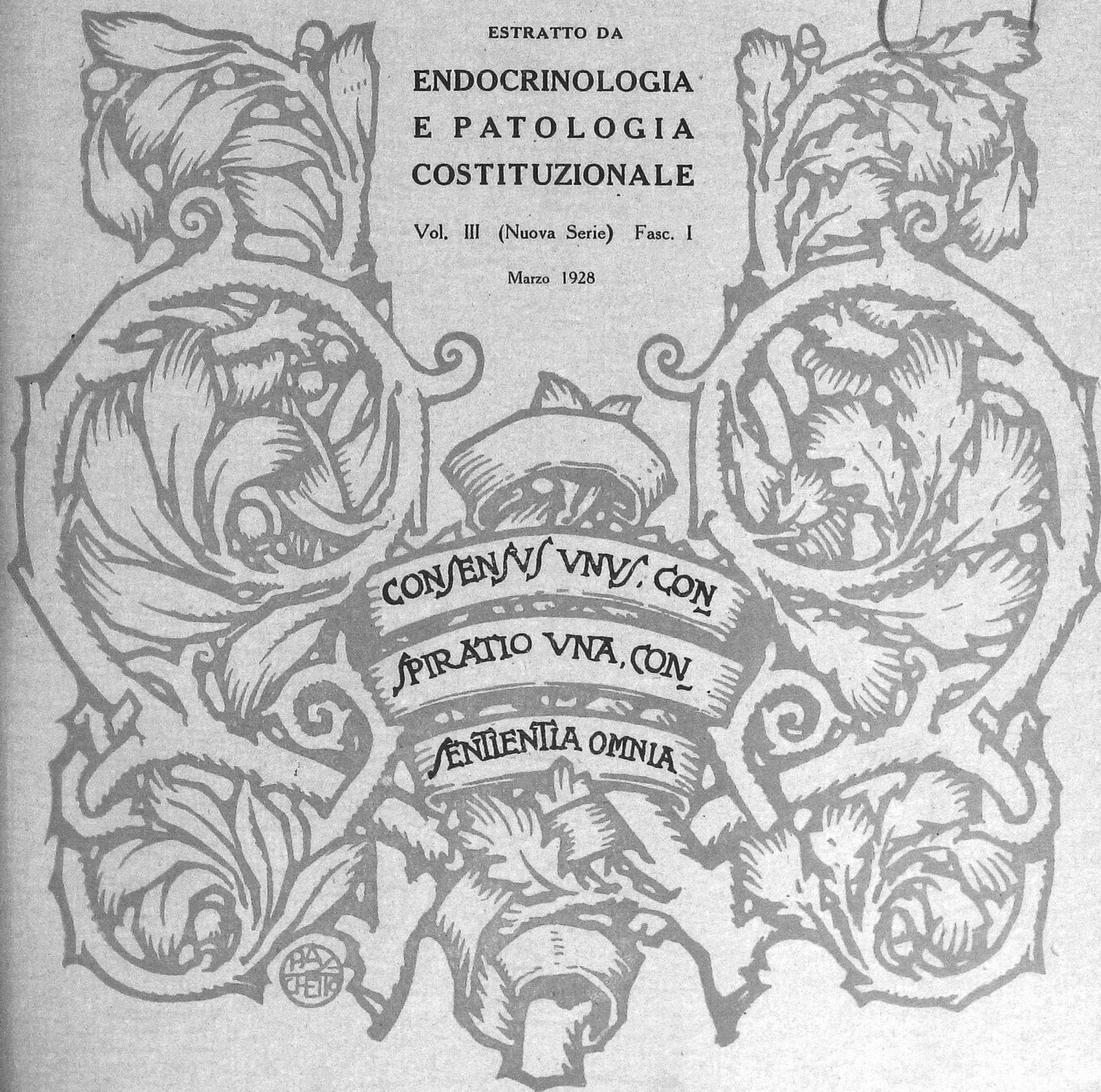
Proprietà biologiche e terapeutiche delle ghiandole germinative dei vertebrati inferiori. Reazioni genetiche e reazioni antimaterne

ESTRATTO DA

ENDOCRINOLOGIA
E PATOLOGIA
COSTITUZIONALE

Vol. III (Nuova Serie) Fasc. I

Marzo 1928

CONSENSUS UNUS, CONSPIRATIO UNA, CONSENTIENTIA OMNIA

CASA EDITRICE L. CAPPELLI - BOLOGNA

CLINICA DELLE MALATTIE NERVOSE E MENTALI DELLA R. UNIV. DI CAGLIARI
Diretta dal Prof. CARLO CENI

Proprietà biologiche e terapeutiche delle ghiandole germinative dei vertebrati inferiori. Reazioni genetiche e reazioni antimaterne

(I[a] Nota preventiva)

PROF. CARLO CENI

Il valore dell'opoterapia con estratti di ghiandole germinative è, in pratica, ancora molto discusso e noi dobbiamo, pur troppo, riconoscere che i risultati diversi ed opposti ottenuti fin qui, giustificano pienamente lo scetticismo che ancor regna a tale proposito.

Ciò devesi evidentemente alle scarse cognizioni che si hanno sul meccanismo d'azione di queste ghiandole, il che obbliga il pratico a procedere ancora a tentoni senza un indirizzo scientifico.

Una dimostrazione sperimentale sugli animali dell'azione terapeutica delle ghiandole germinative tanto maschili quanto femminili si può dire che manchi, e non da pochi, ancor oggi, si discute se i prodotti di questi organi, specialmente introdotti per via parenterale, invece di un'azione benefica specifica esplichino un'azione deleteria inibitrice o citotossica (WAGNER, SEITZ, BIEDL, BOCURA, LOISEL, ecc.).

Il KAUDERS, di recente, sperimentò coll'ingestione in topi di alti dosi di estratto secco di testicolo e di ovaio (fino a gr. 6 al giorno di Testosan e Ovosan della Casa Sanabo) e notò che tali sostanze esercitano un'azione inibitrice sugli organi sessuali di animali sani; mentre negli animali sottoposti alla legatura dei canali deferenti le stesse sostanze eserciterebbero un'azione omostimolatrice.

La così detta reazione estrale (Burnstreaktion) basata sull'azione iperemizzante che esercitano le iniezioni di estratti ovarici sui genitali femminili di mammiferi (cavie, ratti, ecc.) castrati (ASCHNER, ISCOVESO, HERMANN, ZONDECK ecc.), costituisce oggi, si può dire, l'unica prova dell'azione specifica costitutiva delle ghiandole germinative femminili.

Tale proprietà tuttavia non è solo degli estratti ovarici, ma si estende ancora al liquore follicolare (R. T. FRANK, ALLEN e DOISY, COURRIER, CHAMPY, ecc.), e perfino agli estratti di sangue e di orina ecc. di donne che avevano raggiunto la maturità sessuale (LOWE e VOSS, LOEVE, LANGE e FRAURE).

LOEWE, VOSS e PAAS hanno infine sperimentato sulle galline gli effetti degli ormoni somministrati con iniezioni di estratti di placenta (Thelykinine) e hanno notato un maggior sviluppo della cresta e maggior tendenza alla produzione delle uova.

RIDDLE e TANGE con iniezioni di estratti di placenta e con liquore follicolare di maiale hanno ottenuto un aumento di peso ed iperemia dell'ovidotto nei piccioni giovani; mentre nei piccioni adulti non osservarono alcuna modificazione nell'ovaio e nell'ovidotto nè nei caratteri sessuali esterni. Questi autori concludono, in base ai loro risultati, che la reazione estrale è meno marcata negli uccelli che nei mammiferi.

Comunque l'azione dei principi attivi, presupposti ormoni sessuali femminili, non sarebbe soltanto sostitutiva, ma anche omostimolatrice, come provano in modo speciale i risultati di ZONDEK e di TRUFFI che, nelle femmine giovani, ottennero, colle iniezioni di tali estratti, un precoce sviluppo dell'ovaio.

Meno ancora sappiamo dell'azione che l'opoterapia sessuale sperimentale esercita sulle altre ghiandole endocrine. PARHON e GOLDSTEIN coll'iniezione e coll'ingestione di estratti testicolari notarono un'atrofia della tiroide; mentre HALLION, RENON e DELILLE, e M.ME PARHON ottennero un'ipertrofia dello stesso organo.

Di fronte a tante incertezze e contraddizioni ho intrapreso una serie di ricerche sperimentali sulle proprietà biologiche delle ghiandole germinative, basandomi, sopra tutto, sulle loro intime correlazioni col cervello, vale a dire sulle correlazioni che corrono tra l'attività di questi organi periferici e quelle energie cerebrali che, come ho già dimostrato (CENI: *Psiche e vita organica,* Milano 1925), regolano il ritmo della vita sessuale in rapporto coll'ambiente esterno.

Le attuali ricerche mirano pertanto a studiare le proprietà specifiche delle ghiandole germinative nelle diverse fasi della loro attività, cercando di farsi un'idea della loro azione sulle diverse ghiandole a secrezione interna, colle quali vivono in correlazione di armonia o di contrasto.

Per questo ho ricorso non agli organi di mammiferi, ma a quelli di vertebrati inferiori (uccelli e pesci), a periodicità sessuale ben netta, come già hanno fatto altri autori, i quali però si limitarono alla constatazione degli ormoni femminili fatta col metodo della reazione estrale (ALLEN e DOISY) e senza dar valore alle diverse fasi della vita sessuale degli animali.

Così ALLEN, WHITSETT, HARDY e KNEIBERT (Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. 1924) ottennero la reazione tipica nei ratti con iniezioni di estratti ovarici di uccelli; mentre non ottennero alcun risultato positivo con estratto di tuorlo d'ovo. Invece FELLNER (Klin. Wochensch. 1925), ha osservato la reazione estrale in coniglie sottoposte all'iniezione di estratti di tuorlo d'ovo e di ovaie di pesci.

Le mie ricerche furono fatte su varie specie di animali e ripetute metodicamente con materiale raccolto sia nel periodo di riposo, sia nel periodo dell'attività sessuale.

Per maggior garanzia dei risultati ho sperimentato con sostanza ghiandolare in *toto* essiccata e polverizzata la quale venne somministrata agli animali per via orale sia in dosi fisiologiche, sia in dosi tossiche e per un periodo di tempo variabile da 15-20 giorni a 2-4 mesi.

Quale animale d'esperimento ho scelto il pollo comune, cercando di sfruttare la sua squisita reattività neuro-endocrina da me già provata, nonchè il contrasto, specialmente nella femmina, dei suoi caratteri somatici e psichici, dei vari periodi dell'attività sessuale e della maternità.

Mi limito qui ad esporre sommariamente i risultati più importanti e più dimostrativi avuti con organi di alcune determinate specie, delle quali dirò più dettagliatamente nel lavoro completo.

I. Sostanza ovarica.

a) *Dosi minime* - Le dosi minime di sostanza ovarica essiccata e polverizzata di vertebrati inferiori somministrata per via orale vanno da gr. 0,10 a gr. 0,20. Esse furono sperimentate per un periodo di 15-30 giorni in galline giovanissime di 3-5 mesi, in galline giovani di 6-7 mesi e prossime alla maturità, e, infine, in galline adulte, sia durante il periodo di riposo sessuale invernale, sia durante il periodo della maternità primaverile ed estiva.

L'ingestione di sostanza ovarica raccolta durante il periodo di riposo sessuale, se anche prolungata per 30 e più giorni, non modifica in alcun modo nè le condizioni generali, nè i caratteri sessuali della gallina di qualsiasi età e in qualsiasi condizione fisiologica in cui essa si trovi. L'esperimento riesce negativo anche nella chioccia che dopo il trattamento continua nella sua missione di madre per tutto il periodo naturale di oltre tre mesi.

L'ingestione invece della sostanza ovarica degli stessi animali raccolta nel periodo di massima attività sessuale, somministrata alla stessa dose di gr. 0,10-0,20 rimane senza effetti solo nelle galline giovanissime di 3-5 mesi di età. Invece nelle galline giovani e prossime alla maturità, come nelle galline adulte in stato di riposo sessuale, il trattamento colla medesima sostanza accelera lo sviluppo dei caratteri sessuali somatici (rapida crescita e arrossamento della cresta) e promuove l'ovulazione, determinando, nello stesso tempo, un notevole aumento del peso (da 200 a 500 grammi) degli animali.

La chioccia sottoposta, subito dopo la covatura, all'ingestione di gr. 0,10 di estratto secco ovarico iperattivo e per un periodo di 15 giorni, già al 22º-24º giorno entra in ovulazione, depone regolarmente le uova e tollera la corte del gallo, pur disimpegnando, contemporaneamente, per una settimana circa, ancora la sua missione di madre. In seguito però l'impulso sessuale prevale su quello materno e la chioccia dopo 8-10 giorni abbandona a sè la prole immatura.

Sacrificata la chioccia al 22º-26º giorno dopo la covatura, quando cioè l'istinto

materno o è ancora vivace o è solo affievolito, si riscontra sempre ovaio provvisto di insoliti numerosi ovuli prossimi alla maturità e la pineale fornita di alveoli grossi e ricchi di colloide: mentre la tiroide, le paratiroidi, le surrenali e l'ipofisi sono in ipofunzione come nel periodo di ovoluzione naturale. Ipofunzionante è sopratutto la tiroide che appare assai povera di colloide, pur conservando gli alveoli in parte ancor dilatati e con epitelio appiattito, caratteristici dell'ipertrofia colloidea dell'organo durante il periodo della maternità.

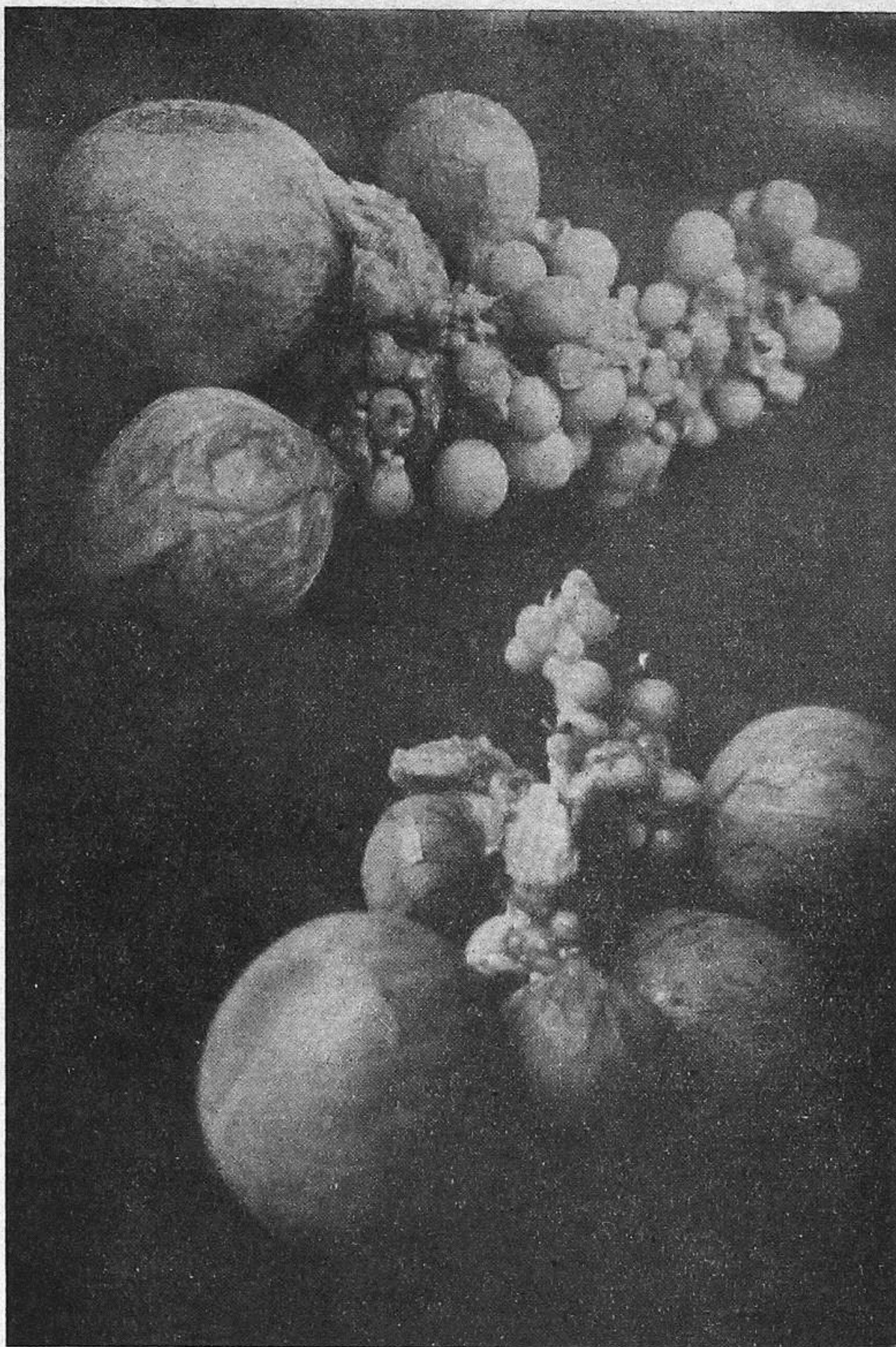



Fig. 1 - Ovaie atresiche di due chioccie: controllo ventitre e venticinque giorni dopo la covatura. Grandezza naturale.

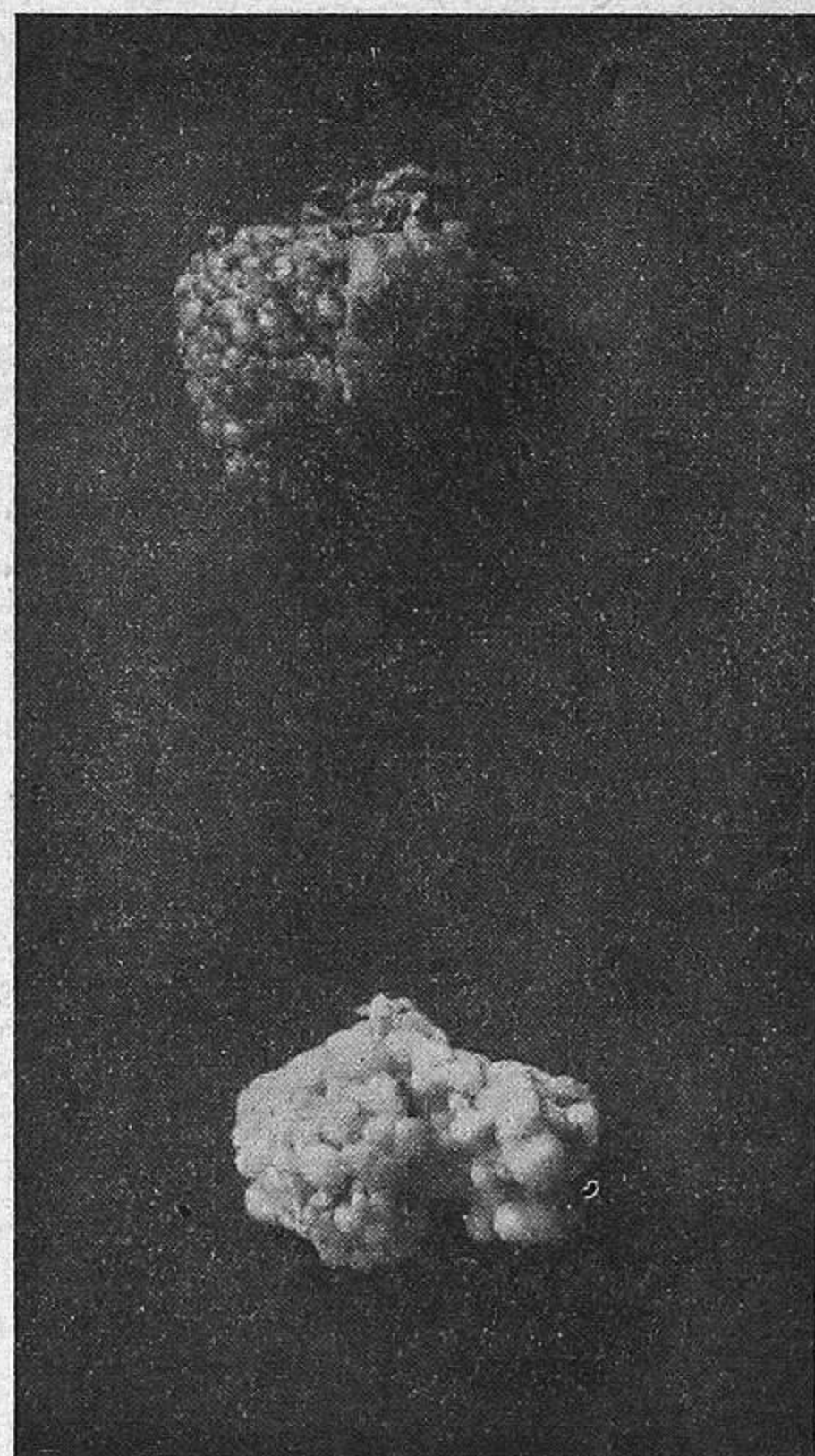



Fig. 2 - Ovaie di due chioccie sottoposte all'ingestione di piccole dosi di estratto secco di ovaio iperattivo venticinque, ventisei giorni dopo la covatura. Grand. naturale.

b) *Dosi massime* - Le dosi massime di estratto ovarico secco di vertebrato inferiore vanno da gr. 1 a gr. 6 al giorno e furono somministrate progressivamente per 2-4 mesi. La dose di gr 1-2 e perfino di gr. 3 di estratto secco di ovaio ipoattivo, raccolto, cioè, durante il periodo di riposo sessuale, somministrato per 30-40 giorni non modifica sensibilmente i caratteri sessuali di una gallina in riposo.

La dose di gr. 1-2 di estratto di ovaio iperattivo, raccolto durante il periodo di attività sessuale dell'animale somministrata per 30-40 giorni agisce invece a un di presso come la dose minima, favorendo l'ovulazione e lo sviluppo dei caratteri sessuali somatici della gallina in riposo sessuale. In seguito, aumentando progressivamente la dose fino a raggiungere quella massima di gr. 6 al giorno, l'ovulazione si arresta e l'animale, pur con-

servando sempre i caratteri sessuali esterni, appare meno vivace di prima e dimagra. All'autopsia della gallina sottoposta alla ingestione di tali dosi per quattro mesi si ha: cute, masse muscolari e tutti gli organi interni di un colore più oscuro del solito con scomparsa, ovunque di ogni traccia di grasso. L'ovaio è in stato di riposo, ma conserva sempre numerosi ovuli di media grandezza. Più nettamente ipofunzionanti sono invece tutte le altre ghiandole endocrine, compresa la pineale. L'ipofunzione è però sempre più marcata nella tiroide, i di cui alveoli sono piccoli, provvisti di colloide scarsa e vacuolizzata e tapezzati di epitelio rarefatto ed involuto.

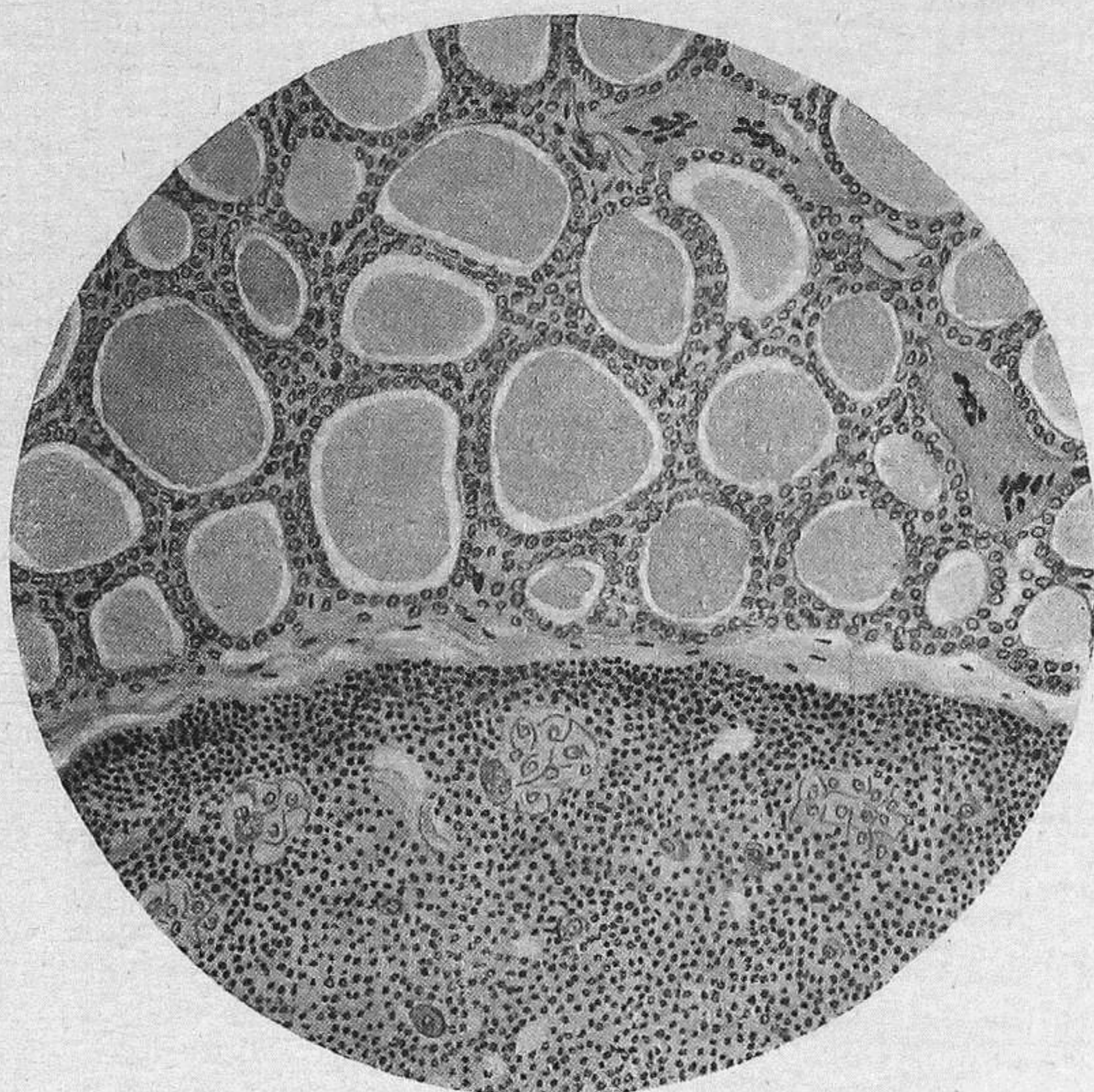



Fig. 3 - Tiroide attiva di gallo adulto normale durante il periodo estivo. Coloraz. ematoss. eosina. Ingrand. 250 diam.

II. Sostanza testicolare.

Le ricerche sulle proprietà biologiche della sostanza testicolare di vertebrati inferiori furono fatte esclusivamente con organi raccolti durante il periodo di attività massima, pel fatto che essi durante il periodo di riposo sessuale di solito si riducono a proporzioni tali da renderli difficilmente usufruibili.

a) *Dosi minime*. - La dose di gr. 0,10-0,20 di estratto secco di sostanza testicolare iperattiva somministrata, per trenta giorni consecutivi, al gallo adulto durante il periodo invernale, cioè durante il periodo di minore attività sessuale dell'animale, provoca una sensibile esaltazione dell'erotismo e un maggior sviluppo dei testicoli il cui volume e peso raggiungono quelli primaverili.

La dose di gr. 0,10-20 somministrata per venti giorni a una chioccia subito dopo la covatura favorisce lo sviluppo dei caratteri sessuali somatici e l'ovulazione con tutte le reazioni viscerali antimaterne a un di presso come si ha coll'ingestione della sostanza ovarica attiva, cioè: ipoattività del gruppo ghiandolare tireo-surreno-ipofisario e iperattività del gruppo genito-pineale con relativa scomparsa dell'istinto materno.

Le reazioni genetica e antimaterna in questo caso si compiono tuttavia più lentamente che con l'estratto ovarico.

b) *Dosi massime.* - Le dosi massime di estratto secco di testicolo iperattivo vanno da 1 a 10 gr. al giorno e furono somministrate progressivamente a galli adulti per quattro, cinque mesi di continuo. Nel primo mese circa tali dosi esaltano i caratteri sessuali come le dosi minime, mentre in seguito li inibiscono

L'animale conserva tuttavia sempre il suo aspetto, e i suoi caratteri sessuali esterni; ma appare meno vivace e meno aggressivo di prima. All'autopsia si nota: atrofia notevole, ma non eccessiva, dei testicoli (ridotti a circa la metà di prima), e atrofia di tutte le altre ghiandole endocrine, compresa la pineale. L'organo più colpito è sempre la tiroide, i

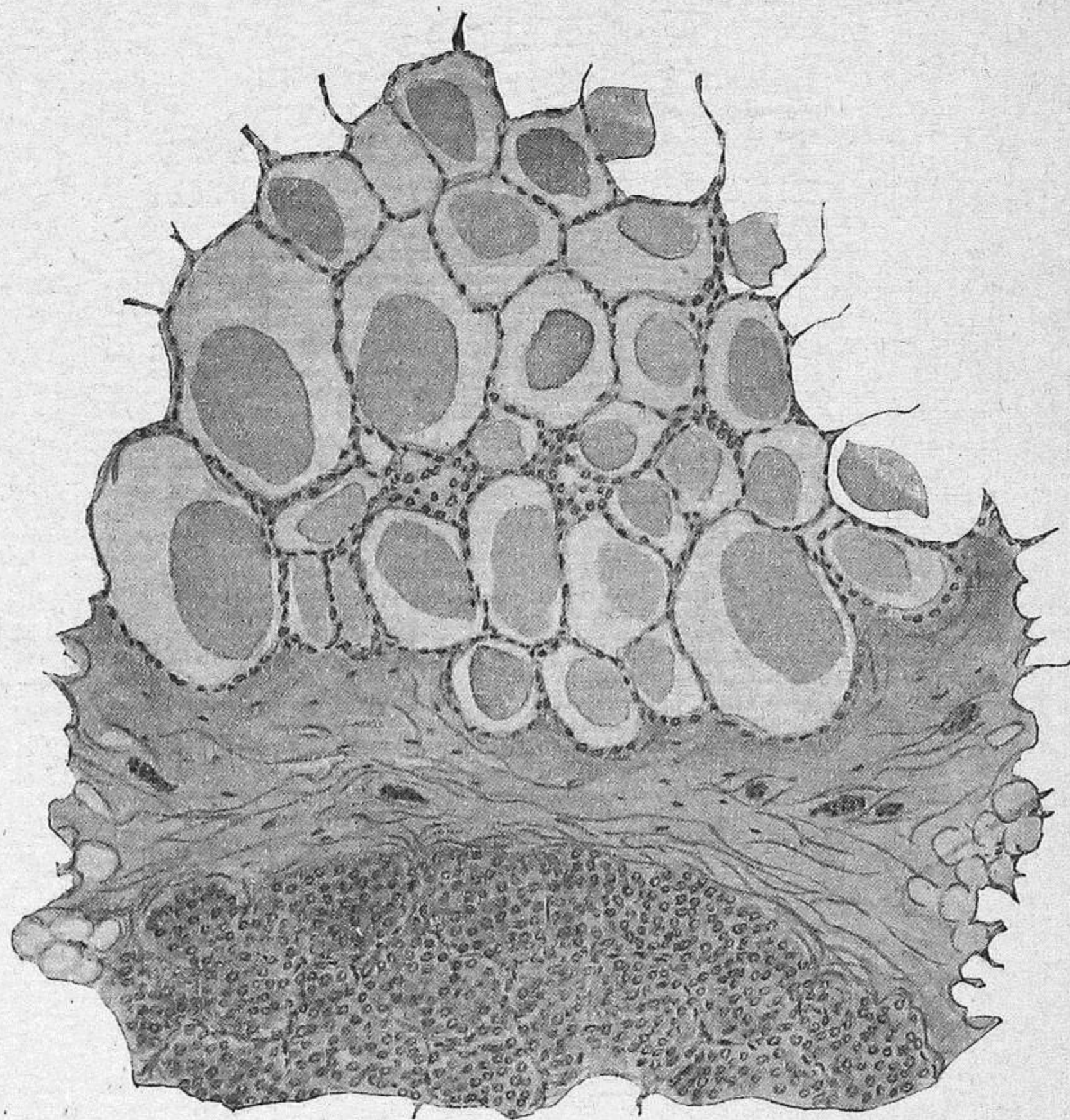



Fig. 4 - Tiroide atrofica di gallo adulto sottoposto per quattro mesi all'ingestione di dosi massime di estratto secco testicolare iperattivo. Coloraz. ematoss. esosina. Ingrand. 250 diam.

di cui alveoli appaiono assai piccoli, poveri di colloide, limitati da trabecole esili e tappezzati di epitelio atrofico e sfaldato. La cute, le masse muscolari e tutti gli organi interni di questi animali sono più scuri del solito e privi affatto di grasso.

III. Ricerche di controllo con sostanza ovarica e testicolare di mammiferi.

Allo scopo di stabilire un raffronto tra la potenzialità dei principi attivi delle ghiandole germinative di vertebrati inferiori e quella dei mammiferi (toro, vaccina, pecora ecc.) furono sperimentati, collo stesso metodo dell'ingestione, nel pollo, gli estratti secchi di sostanza ovarica e testicolare messi in commercio da alcuni Istituti opoterapici tra i più accreditati, e, precisamente, quelli della Società *Difco* (Mick U.S.A.), della Società *Degewop* (Berlino), e della Società *Sanabo* (Austria).

L'ovaio *Difco,* senza corpo luteo, come pure il corpo luteo solo, essicati e somministrati alla gallina e alla chioccia, anche alla dose elevata di gr. 0,50 e più per oltre un mese.

risultarono del tutto inattivi, cioè incapaci di provocare le sopradette reazioni genetiche e reazioni antimaterne. Inattivo si è pure dimostrato l'estratto ovarico *Ovowop* della Società *Degewop*.

Risultati ugualmente negativi hanno dato tanto la sostanza testicolare essicata *Difco*, come pure l'estratto secco testicolare *Testosan Sanabo*, che, somministrati per oltre un mese e alla dose di gr. 0,50-gr. 1 al giorno a galli adulti, durante il periodo invernale, non indussero alcuna modificazione sensibile nei caratteri sessuali.

Gli animali rimasero ipoerotici e i loro testicoli conservarono il volume e il peso invernali che sono di circa la metà di quelli primaverili.

RIASSUNTO

Dalle ricerche sopra esposte su animali sani, risulta quindi, anzi tutto, che le ghiandole germinative di alcuni vertebrati inferiori (uccelli e pesci) posseggono proprietà biologiche di grado assai diverso a seconda del periodo della loro attività.

Le ghiandole germinative raccolte durante il periodo di riposo sessuale dell'animale, essicate e polverizzate, somministrate al pollo per via orale, a lungo ed anche nella quantità di gr. 1-3 al giorno, non appaiono dotate di alcuna proprietà specifica notevole. Le ghiandole in tali condizioni si possono considerare, perciò, inattive.

Le ghiandole germinative degli stessi animali, raccolte durante il periodo della fregola, appaiono invece iperattive se anche somministrate per via orale, acquistando proprietà specifiche ben definite e facilmente sperimentabili sul pollo. La natura di tali proprietà varia tuttavia, e notevolmente, col variare della dose somministrata.

L'ingestione di dosi minime di gr. 0,10-20 di sostanza essicata di ovaio iperattivo, continuata per 15-30 giorni, rimane presso a che inattiva solo nelle galline giovanissime di 3-5 mesi; mentre nelle galline giovani e prossime alla maturità, come nelle galline adulte in stato di riposo sessuale *stimola* notevolmente la funzione dell'ovaio e della pineale e favorisce lo sviluppo dei caratteri sessuali somatici, provocando l'ovulazione e l'aumento del peso dell'animale: *reazioni genetiche*. Le ghiandole del sistema antisessuale invece, cioè le paratiroidi, i surreni, l'ipofisi e, sopra tutto, la tiroide sono *inibite* da tale sostanza e entrano in stato di ipofunzione.

La chioccia sottoposta all'ingestione delle dosi minime di ovaio iperattivo in pochi giorni entra in ovulazione e perde ogni attitudine materna, abbandonando a sè la prole immatura: *reazioni genetiche e reazioni antimaterne*.

Le dosi elevate di gr. 1-6 della stessa sostanza ovarica essicata, iperattiva, somministrata a lungo, esercitano nel pollo adulto una azione prevalentemente inibitrice sulle ghiandole endocrine, sopra tutto della tiroide; azione che può estendersi anche al gruppo sessuale (ghiandole

germinative e pineale), ed impedisce, nello stesso tempo, l'accumulo dei grassi in genere.

La sostanza testicolare iperattiva di vertebrati inferiori somministrata per bocca sia al gallo, sia alla gallina, agisce provocando *reazioni genetiche e antimaterne,* a un di presso come la sostanza ovarica; cioè: le piccole dosi (gr. 0,10-20) stimolano le ghiandole sessuali e la pineale ed inibiscono la tiroide, le paratiroidi, i surreni e l'ipofisi; mentre le alte dosi (gr. 1-10), somministrate a lungo, esercitano un'azione prevalentemente inibitrice sulle ghiandole endocrine; azione che può estendersi anche al gruppo sessuale e che, per di più, impedisce l'accumulo di grassi. Nella gallina le *reazioni genetiche,* come pure le *reazioni antimaterne,* provocate dalla sostanza testicolare sono tuttavia più lente che quelle provocate dalla sostanza ovarica.

La sostanza testicolare essicata e quella ovarica (compreso il corpo luteo) di mammiferi, somministrate al pollo adulto anche a dosi cinque e più volte superiori alle dosi minine sopradette, rimangono inattive: esse, cioè, non esercitano alcuna azione notevole nè stimolatrice, nè inibitrice sulle ghiandole sessuali e sulle ghiandole a secrezione interna in genere.